

# 維生素 D 類似物的臨床新境界

馮祥華

國泰綜合醫院 內科部

## 摘 要

文獻上治療繼發性副甲狀腺亢進症的藥物，在過去五年來已經明顯的有所改變，但是在台灣的臨床醫界則似乎尚未起步。目前研究的重點在恢復維持骨質的完整性，以及心臟功能的良好狀態，此二者對長期透析患者的完整醫療照護和良好預後都是重大的因素。新的治療發展，尤其是無鈣無鋁的磷酸鹽結合劑與維生素 D 類似物，都針對患者骨質的健康及心臟血管系統的維護，提供更優良的療效。有許多新的維生素 D 類似物已經成熟或正在進行研發，它們的潛在臨床治療效用很廣，例如治療高度增生疾病、免疫功能失調、內分泌異常及代謝性骨病變等。新發展的維生素 D 類似物保有許多活性維生素 D 的治療特性，但是在提升血鈣濃度與副作用上則較低。因此許多維生素 D 類似物被用來試驗治療各種不同的癌症、骨質疏鬆症、自體免疫疾病甚至器官移植的抗排斥。現代的醫師應該了解維生素 D 的選擇治療作用，以便在不久的將來可用以治療更寬廣的臨床疾病。

關鍵詞：繼發性副甲狀腺亢進症 ( Secondary hyperparathyroidism )  
維生素 D 類似物 ( Vitamin D analogues )  
臨床治療應用 ( Clinical therapy )

## 前言

腎衰竭、骨病變與副甲狀腺增生亢進症三種密切相關的疾病，醫界認知已超過 50 年以上，這三種同源疾病主要是經由腸道的吸收鈣磷離子以及血液中鈣磷濃度與副甲狀腺素 ( parathyroid hormone; PTH ) 高低等等的因子，引發交互影響<sup>1</sup>。在慢性腎衰竭繼發性副甲狀腺亢進症 ( secondary hyperparathyroidism; 2° HPT ) 的致病機轉中<sup>2-4</sup>，主要是腎臟質量與功能的縮減導致活性維生素 D<sub>3</sub> ( 1,25 dihydroxycholecalciferol; calcitriol ) 的血中濃度下降，之後副甲狀腺功能與鈣離子感應接受器發生異常，血中磷酸鹽滯留、鈣離子濃度下降，於是造成 PTH 分泌增加，血中濃度上升，而骨骼對 PTH 的升鈣作用又產生抗性，自然引起骨病變與惡性循環。這些致病機轉在腎衰竭的早期、中期甚至末期會交互緊密的影響 ( interaction )，並且無法互相排除其相關性，又有其各自擔任主角的時期。直到達尿毒症時候，磷酸鹽的滯留即為 2° HPT 與腎性骨失養病變 ( renal osteodystrophy ) 的主要致病因子<sup>2</sup>。

事實上，聯結腎衰竭、骨病變與 2°HPT 三種不同器官疾病的重要因子在於活性維生素 D<sub>3</sub>。在慢性腎功能不全的初期，PTH 分泌仍未增加、血中濃度尚未上升之前，活性維生素 D<sub>3</sub> 的血中濃度就開始由 40 pg/ml 左右向下緩慢的滑降，大約在腎小球過濾率（GFR）衰退至 35 ml/min 左右時，活性維生素 D<sub>3</sub> 的血中濃度僅餘 15 pg/ml 上下，此時血中 PTH 濃度方見顯著的上升<sup>4</sup>。然而目前的研究對於早期腎功能不全患者，是否應給予維生素 D<sub>3</sub> 的補充療法則有些爭議<sup>1,2,5</sup>，一說可能反而加速腎功能惡化；一說可以給予少量 1 $\alpha$ -hydroxy 維生素 D<sub>3</sub>（one-alfa），以助於維持鈣磷平衡防止骨病變，也不加速腎功能衰退。無論是慢性腎功能不全或是腎衰竭尿毒症患者，若是給予過多的鈣與維生素 D<sub>3</sub> 則容易導致高鈣血症，也會過度抑制 PTH 而造成低轉化再生不良性骨病變（low turnover adynamic bone disease）<sup>1,2</sup>。如何避免上述的副作用以減少鈣離子過度負荷與軟組織鈣化，除適當調整鈣質的攝取外，維生素 D 藥劑的改變成爲近年研究和發展的重點<sup>6-8</sup>。

#### 維生素 D 與副甲狀腺

維生素分爲水溶性與脂溶性二類，前者如維生素 B 群、維生素 C 及葉酸等；而後者則包括有維生素 A、D、E 及 K 四個。維生素 D 主要分爲維生素 D<sub>2</sub> 和 D<sub>3</sub>，而維生素 D<sub>2</sub> 即麥角促鈣醇

（ergocalciferol），係來自於植物的麥角固醇（ergosterol）；維生素 D<sub>3</sub> 即膽促鈣醇（cholecalciferol），來自於動物的膽固醇（cholesterol）。食物中富含膽固醇的來源有牛奶、奶油、魚肝油、蛋黃、肝等等，經人體消化吸收後轉化爲膽促鈣醇；另外皮膚上的 pro-vitamin D（7-dehydrocholesterol），經太陽光紫外線（UV）照射後，可經生物性活化作用爲 pre-vitamin D，再經過體溫亦可轉化爲膽促鈣醇。這些膽促鈣醇經過肝臟的氫氧化（hydroxylation）形成 25-OH-cholecalciferol，再經腎臟的氫氧化終而形成活性維生素 D<sub>3</sub>（1,25-dihydroxycholecalciferol）<sup>9</sup>。醫界直到 1975 年才發現副甲狀腺是此活性維生素 D<sub>3</sub> 最重要的標靶器官

（target tissue）<sup>10</sup>，1980 至 1990 年間許多的研究證明活性維生素 D<sub>3</sub> 可經由直接與間接的作用抑制 PTH 的分泌與合成，進而調節血中鈣磷的平衡<sup>11</sup>。事實上維生素 D 的功能，除了可以增加鈣磷在腸道的吸收，尚可增進骨質的礦化或鈣化（mineralization）與成熟（maturation），甚至作用在腎小管而加強對鈣離子的重吸收，另外維生素 D 亦會作用在身體各處有維生素 D 接受器（vitamin D receptor; VDR）的靶細胞，例如皮膚、消化道、神經、免疫系統、心肺血管系統等等器官<sup>12-18</sup>，而調整其正常生理功能。因此維生素 D 在臨床上可以治療的疾病，除 2°HPT 外還有乾癬（psoriasis）、癌症、免疫抑制、骨質疏鬆與退化性關節炎<sup>7</sup>。當維生素 D 缺乏時，腸道對鈣質的吸收隨之下降會造成低鈣血症，進而可能導致佝僂病或骨軟化症（osteomalacia），並激發副甲狀腺細胞的增生而可能演變爲 2°HPT 的狀態；但是過量中毒則可造成高血鈣、噁心厭食、軟組織鈣化甚至腎衰竭，無論是小孩或成人患者務必謹慎處方使用。

腎臟是活性維生素 D<sub>3</sub> 生成的主要器官，其他如關節處亦可活化只是所佔的比例

甚低。慢性腎功能不全導致的磷酸鹽滯留會降低  $1\alpha$ -hydroxylase 的活性，於是直接減少維生素 D3 在腎臟的生成；此時限制磷酸鹽的攝取，則可增加維生素 D3 的製造 2,3。腎功能不全患者因磷酸鹽滯留造成高磷酸鹽血症，進而會與血鈣形成鈣磷複合物於是導致低鈣血症；此時再加上維生素 D3 的不足使得腸道對鈣質的吸收下降，低鈣血症於是明顯並且由此刺激 PTH 分泌增加，但是骨骼對於 PTH 的升鈣作用卻有抗性，更加形成低鈣血症與骨病變 1-4。

尿毒症患者普遍存在  $2^{\circ}$ HPT 只要腎功能衰竭， $2^{\circ}$ HPT 幾乎就是不可避免的一種合併症，只是隨著醫藥的進步與普及，近年的研究顯示與過去 10 多年前的觀念大不相同 1,2。高轉化纖維性骨炎 (osteitis fibrosa) 與鋁中毒相關之骨病變有越來越少的趨勢；而低轉化骨軟化症與動力不全性骨病變 (adynamic bone disease) 則有越來越多的現象，由 10% 上升到某些中心的近 50% 19,20。雖然有學者認為低轉化骨病變並沒有多大的不良預後，但是仍有研究證明這類患者的住院天數次數多、容易骨折或感染、死亡率也較高 20，因此吾人認為仍值得醫界多方注意。低轉化骨病變患者的增多趨勢，可能與患者的年齡層增高、糖尿病人口數增加或者早期過量使用碳酸鈣片與維生素 D3 有關；此外，有 1/3 左右的高轉化骨病變患者，在治療過程中屢見高鈣血症、高磷酸鹽血症甚至反而造成動力不全性骨病變。這一些變更激發了新的治療模式藥物，蘊釀而出。

#### 繼發性副甲狀腺亢進的治療

過高的副甲狀腺素 (PTH) 在人體有許多的不良效應，常見者如神經毒性造成中樞或週邊神經病變，以及可能導致心肌病變、胰島素分泌失調、脂質代謝異常、免疫功能損傷、代謝性酸中毒與破壞人體蛋白質的組合和異化代謝等 1,2,6。因此  $2^{\circ}$ HPT 仍是必需積極治療的病症，但在腎衰竭患者，i-PTH 濃度應維持在正常上值 ( $10 \pm 67$  pg/ml) 的 1.5 倍，因為當 i-PTH 的濃度小於 150 pg/ml 且合併血鈣濃度大於 10 mg/dl，即可能有 80% 以上的患者表現成骨速率下降的動力不全性骨病變，因此多數學者共識腎衰竭患者 i-PTH 血中濃度應控制在  $150 \pm 300$  pg/ml 1。事實上治療  $2^{\circ}$ HPT 的原則，在早期即應控制血中鈣磷濃度盡量正常，除飲食限制磷酸鹽的攝取外，可適當的使用磷酸鹽結合劑，預防副甲狀腺的肥大增生並避免骨骼外的鈣化或鋁中毒。然而早年的磷酸鹽結合劑採用氫氧化鋁，久而堆積可能形成鋁中毒；近年則多採用碳酸鈣片卻又發現可能造成鈣的過度負荷。並且血中鈣磷離子的乘積

(product) 早期認為應小於  $70$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>，近年的研究則認為最好小於 65 甚至 60 或 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>，要求逐漸嚴格的目的在防止軟組織鈣化，尤其是心血管冠狀動脈的鈣化，方可能達到最佳的心血管功能維護 21。

繼發性副甲狀腺亢進症的患者之症狀經常不明確且並非專一性，骨痛、關節痛與近端肌肉無力或全身搔癢等症狀，也可能是退化性關節炎或皮膚過度乾燥等等其他原因所引發，而且實驗室數據常先出現異常，所以治療  $2^{\circ}$ HPT 經常以 i-PTH 的濃度高低當做主要治療指標，其他症狀或檢查結果則為輔。當病人的 i-PTH 在 200 pg/ml 以下時，幾乎不考慮採用維生素 D3 治療，在  $200 \pm 400$  pg/ml 時尤其是

病人系列的檢驗值顯示上升之趨勢則可考慮使用。至於 i-PTH 在 400-500 pg/ml 或以上時，則必需使用維生素 D3 治療。目前在台灣臨床上可以使用的活性維生素 D3 有 25-hydroxyvitamin D3 ( calcifediol )、 $1\alpha$ -hydroxyvitamin D3 ( alfacalcidol; one-alfa ) 與 1,25-dihydroxyvitamin D3 ( calcitriol; rocaltrol; calcijex )。Calcifediol 因為效果差、半衰期長、又容易導致高鈣血症，較少醫師處方使用；alfacalcidol 則需經過肝臟的 25-hydroxylation，劑量需多出 50-75%，又不能與抗痙攣劑合併使用，故較不被專科醫師青睞；所以多數醫師偏愛的活性維生素 D3 為 calcitriol，口服製劑採用 rocaltrol，注射針劑則使用 calcijex。一般而言目前多採用靜注或口服脈衝式治療法 ( pulse therapy )，每週 1-3 次施予藥劑，效果比較每日口服更佳，而靜注又比脈衝式口服為佳，因為血中濃度可多出 4 倍以上且病人順從性高，故效果顯著<sup>11</sup>。靜注劑量每次約在 1 $\mu$ g~8 $\mu$ g，端視 i-PTH 濃度高低或 2°HPT 之嚴重程度而定。抑制 PTH 之效果速度與劑量成正比 ( dose-dependent )。在如此的治療模式下雖然高鈣血症、高磷酸鹽血症、動力不全性骨病變、病童生長遲緩等之副作用發生率或復發率不高，但是仍普遍造成心血管的鈣化現象。Goodman 等人利用 EBCT ( electron-beam computed tomography ) 檢視 30 歲以下的年輕透析患者<sup>22</sup>，居然在不到 2 年的期間其鈣化分數 ( calcification score ) 就可升高 2 倍之多，並且有高達 88% 的冠狀動脈鈣化現象；而 Ribeiro 與 Braun 等人報告患者 52~55% 有主動脈瓣鈣化，僧帽瓣鈣化則有 45%~59%<sup>23,24</sup>。這些心血管鈣化的併發症形成快速，臨床上容易造成心肌缺血、心肌梗塞、心律不整與心衰竭等病症，也是日後住院率死亡率升高的主因之一。至於目前國內罕見但文獻已有報告的鈣過度沈著症 ( calciphylaxis )，事實上應稱之為尿毒性小動脈鈣化病變症 ( calcific uremic arteriopathy ; CUA )<sup>25</sup>，在國內應該是診斷不足 ( under-diagnosed ) 而非沒有此症。此症在患者的小動脈呈現廣泛性的內層鈣化至血管栓塞，死亡率在近端性 CUA 達 80-90%，而肢端性 CUA 之死亡率則低些，但仍多死於感染症。此症的患者大多有嚴重的 2°HPT 及高磷酸鹽血症，但亦可見於動力不全性骨病變患者。治療原則應避免使用含鈣的磷酸鹽結合劑，儘速控制高磷酸鹽血症，甚至降低透析鈣到無鈣離子的透析液，亦即需要儘快減少患者的鈣負荷至最低點，若 i-PTH 過高則考慮施行次全性副甲狀腺切除術，並需積極的傷口照護，或考慮高壓氧治療傷口。

#### 新型磷酸鹽結合劑

當腎臟質量與功能縮減的早期，即導致來自於食物的磷酸鹽滯留體內，並逐漸形成高磷酸鹽血症 ( hyperphosphatemia )，而高磷酸鹽血症可引發低鈣血症、減少維生素 D3 的生成製造與直接刺激副甲狀腺增生並增加副甲狀腺素分泌，最終除併發 2°HPT 外亦容易導致患者軟組織鈣化，甚至有研究證實高磷酸鹽血症是高罹病率、死亡率的獨立危險因子。因此基本重要的方針是儘量維持磷酸鹽的血中濃度在正常範圍 2.5-4.5 mg/dl 或至少最高不超過 6.5 mg/dl。早期採用限制飲食中磷酸鹽的攝取外，仍常需添加氫氧化鋁或碳酸鈣充當磷酸鹽結合劑，但是目前的治療模式易有鋁中毒與鈣質過度負荷的併發症，令人困惑。因此醫界深切期盼

著新型磷酸鹽結合劑能早日開發上市，其中較有名者一為 sevelamer ( 商品名 renagel ) 26；另一則是檸檬酸鐵 ( ferric citrate ) 27。

Sevelamer 是一種聚分子物質，無鈣無鋁，為陽性電荷的水凝膠。透過連接磷酸鹽的陰性電荷可阻止磷酸鹽的吸收。因為同時可連接分離膽汁酸，亦有降低膽固醇的功效。本身的顆粒直徑約為 45 nm，所以在胃腸道不被吸收，造就其藥性安全，可有效的控制血中磷酸鹽濃度，而無虞鈣質過度負荷，適用於血鈣偏高的腎衰竭患者。此藥在 1998 年即由美國食品藥物管理局 ( FDA ) 核准，台灣目前尚無此產品上市。但根據文獻報告 28，病人經過 8 週的 sevelamer 治療，血清磷酸鹽平均下降  $2.0 \pm 2.3$  mg/dl，與醋酸鈣的降磷效果  $2.1 \pm 1.9$  mg/dl 相當；但是仍發生高鈣血症的患者僅佔 5%，比較醋酸鈣的 22% 減少甚多。因為有降低磷酸鹽的效果，自然對於 2<sup>°</sup>HPT 的控制有所助益，尤其是 i-PTH 大於 300 pg/ml 的患者效果最為明顯 29，經過 44 週的治療平均可降低 i-PTH 超過 60 pg/ml；而 i-PTH 在 150 pg/ml 以下的患者，則可增加 i-PTH 血中濃度趨向於腎衰竭的正常濃度。對於降低膽固醇的效果，在低密度脂蛋白膽固醇 ( LDL-cholesterol ) 的部份平均下降約 30%，HDL-cholesterol 則平均上升 18%，至於三酸甘油脂 ( triglyceride ) 部份平均下降僅 10%，並且這些效果與患者原先基準的血脂肪濃度相關，愈高者效果愈明顯 29。另外，使用 sevelamer 尚有減少患者因為心血管與動靜脈管併發症而住院的機率達 46%~54%，且整體的死亡率比較對照組低 30% 左右。因此在病人的整體醫療照顧花費上反而較傳統對照組為少 30。表面上 sevelamer 的價錢高於碳酸鈣，可能仍值得醫療保健提供者考量採用。

檸檬酸鐵做為磷酸鹽結合劑的研究開發，係由台灣的中化藥廠與美國密西根大學許振興教授合作。日前經榮民總醫院楊五常醫師等完成第一個透析患者的人體試驗 27，在每天 3 公克的劑量下降低血磷值的效果雖然稍遜於碳酸鈣，但是不會增加病人血鈣濃度，也無鋁中毒的危險跡象，甚至有少許的三價鐵 ( Fe<sup>3+</sup> ) 可被吸收利用而增加血色素。此藥也有改善腎衰竭的酸血症和預防異位性鈣化等之優勢。是故在劑量範疇調整研究後，可能成為代替今日的新選擇療法。

#### 維生素 D 類似物的興起

維生素 D 主要的功能在維持人體鈣磷的平衡穩定，尤其是透過活性維生素 D<sub>3</sub> 作用在腸道、骨骼、腎臟與副甲狀腺等靶標細胞 ( target cells ) 來達成作用，然而活性維生素 D<sub>3</sub> 臨床使用上最大的問題，在於高鈣血症的毒性與合併有高磷酸鹽血症，新型維生素 D 或維生素 D 類似物則可避免上述之缺點 31。因為人體有四種蛋白質會聯合交互作用影響維生素 D 化合物的活性，即維生素 D 接受器 ( VDR )、細胞表面接受器、維生素 D 24-hydroxylase 與運輸蛋白的維生素 D 結合蛋白等四種蛋白質。並且維生素 D 在身體的其他系統器官也有許多作用，維生素 D 接受器遍佈人體的皮膚、骨骼、消化道、神經系統、免疫系統、血管系統以及心肺等各種不同的組織器官，因此在這些靶標組織也有非正統的荷爾蒙功能作用。這些潛在臨床效用已被應用在治療如癌症、乾癬之高度增生疾病、自體免疫疾病、器官移植與副甲狀腺亢進症等 7。

第一個應用到治療腎衰竭 2°HPT 的維生素 D 類似物是 22-oxacalcitriol ( 22-oxa-1 $\alpha$ , 25 (OH) 2 D3 ; maxacalcitol ) 32，由日本的中外製藥所研發，並且在日本已經核准上市。早期在實驗室或動物活體的試驗中認為和 1,25 (OH) 2D3 抑制 PTH 的功效相當，可以改善高轉化骨病變；臨床人體試驗治療 1 年仍甚少高鈣血症與低轉化動力不全骨病變的併發症。而目前文獻較多的維生素 D 類似物則是美國亞培公司出產，以維生素 D2 代替維生素 D3 的 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 ( paricalcitol; Zemplar )，靜注劑型應用在治療 2°

HPT 為主，與活性維生素 D3 等同，可以抑制 PTH 分泌，預防與改善纖維性骨炎。治療 6 週平均 i-PTH 可下降 30%，12 週後 i-PTH 平均下降 60%，而無高鈣高磷血症。活性維生素 D3 會增加腸道的維生素 D 接受器 ( VDR )，但 paricalcitol 反而可抑制腸道 VDR，此即是甚少產生高鈣血症的原因 33。另外一個類似物則是 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D2 ( doxercalciferol ; Hectorol ) 34，有口服與靜注劑型，在口服治療 24 週後 i-PTH 可下降 50% 以上，靜注則在 12 週達到相同的療效；血鈣血磷會上升的高度不大而仍可接受。上述的維生素 D2 在美國都已核准上市，甚至亦可用在治療原發性副甲狀腺亢進症。

其他尚有 24,25(OH)2vitamin D3 與 Falecalcitriol

( 26, 27-F6-1 $\alpha$ , 25 (OH)2D3 ) 等宣稱不會造成高鈣血症的維生素 D。但是也有專家認為它們不可能完全避免高鈣高磷血症，而且目前尚未證明確實優於傳統的活性維生素 D3 ( calcitriol ) 7，這也是為何國內並未立即跟進的原因之一，可能仍需等待再進一步的長期經驗或研究開發。然而維生素 D 類似物確實可以控制治療 2°HPT，並且提供比傳統模式更大的治療空間 6。

維生素 D 與癌症

流行病學的證據顯示紫外線 ( UV ) 暴露過量或是維生素 D 的血中濃度下降，即容易罹患一些非表皮性的癌症，例如大腸癌。因此就有實驗室的研究報告使用活性維生素 D3 治療，可使癌細胞邊緣的維生素 D 接受器數量增加，並抑制癌細胞的生長。而活體的試驗則採用維生素 D 類似物

22(s)-24-homo-26,27-hexafluoro-1,22,25(OH)3D3 證實可以抑制大腸癌細胞的生長與侵襲；當移除此維生素 D 類似物時癌細胞又會再度生長 35。另外在致癌物引發的大腸癌與小腸癌的老鼠實驗中，22-oxacalcitriol 被證實有效抑制癌細胞的生長。而人類的轉移乳癌與大腸癌研究，則有採用 EB 1089 ( seocalcitol ) 治療 36 位患者的報告 36，其中 6 例穩定超過 90 天，並且高鈣高磷血症的發生少於活性維生素 D3 的治療組。對於胰臟癌的研究則多半合併維生素 D 類似物與既存的化學藥物治療，結果顯示有效的抑制部份癌細胞增生，尤其是 22-oxacalcitriol 更因較少併發高鈣血症而被中選採用。Seocalcitol 治療肝癌的研究目前仍在動物實驗階段，但確有令肝細胞癌完全退隱的成果出現。

維生素 D 類似物治療乳癌的研究不少，臨床前實驗室研究及臨床試驗目前都有專家在進行且有所進展，活性維生素 D3 與其類似物皆有抑制癌細胞增生的證據，因為無論是健康或有癌細胞的乳房組織，其維生素 D 接受器 ( VDR ) 的數

目或結合能力仍正常，但是當初期治療後若 VDR 缺如則患者存活期將減少。目前動物的實驗室或活體試驗採用 seocalcitol 研究論述較多 7,37，當劑量 0.5 mg/kg/day 時即可減緩癌腫瘤進展並減少轉移骨骼的機率與延長存活時間，而無高鈣血症的不良副作用；使用 2.5 mg/kg/day 劑量可以得到更大的抑制效果但容易併發高鈣血症。而合併 maxacalcitol 與 tamoxifen 則有確實的協同作用阻斷人類乳癌細胞的生長。然而目前使用維生素 D 類似物治療乳癌的臨床試驗甚少，或有正在進行但證據數值仍未完備，僅有採用 calcipotriol 藥膏每日局部塗抹治療 14 位患者的報告，有 3 位腫瘤大小縮減 50% 其他則無明顯療效 38。

維生素 D 或其類似物亦有學者應用在治療攝護腺癌與肺癌等，但仍未見十分明確的臨床證據，可能需要合併其他的藥劑與治療方法才有效果，或者需要再進一步的改良研究。

#### 維生素 D 與高度增生疾病

維生素 D 需要依賴皮膚照射紫外線方可轉化成活性維生素 D<sub>3</sub>，而此活性維生素 D<sub>3</sub> 又是維持正常皮膚組織，尤其是角質細胞的增生與分化作用所必需的維生素。在歐洲和美國已經核准維生素 D<sub>3</sub> 類似物 calcipotriol 治療乾癬 (psoriasis) 39，而乾癬即是表皮細胞分化障礙的一種疾病。Calcipotriol 結合 VDR 的親和力類似於活性維生素 D<sub>3</sub>，並且尚可減輕已增生的角質細胞的最後分化作用，同時抑制其免疫反應。Calcipotriol 優於活性維生素 D<sub>3</sub> 在於不影響尿鈣排泄與骨質量，因為是局部塗抹製劑且和維生素 D 結合蛋白 (DBP) 的親和力甚低，不會進入血液循環又代謝快速療效佳 40，深受皮膚科醫師喜愛。

其他維生素 D 類似物如 1,24-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (tacalcitol) 與 maxacalcitol 亦被研究應用在治療乾癬，它抑制角質細胞增生的效力相同於活性維生素 D<sub>3</sub> 41，但較少發生高鈣血症；有些實驗室研究甚至認為 maxacalcitol 效力優於活性維生素 D<sub>3</sub>，原因在於可以抑制因為 con-A 刺激引起 T-淋巴球的增生，以及抑制角質細胞製造的介白質-8 (interleukin-8) 與介白質-6 等等發炎作用。

活性維生素 D<sub>3</sub> 與 1 $\alpha$  (OH) D<sub>3</sub> 在許多的動物或活體研究，已被證實可以透過加強鈣質吸收而增加骨質密度，但卻無法證明因此減少骨折的發生。而維生素 D 類似物不但可加強腸道鈣質吸收，且增加成骨作用並減少溶骨現象，也較少合併高鈣血症，甚至可以對抗葡萄糖皮質激素 (glucocorticoid) 引發的骨質缺乏 (osteopenia)。因此利用維生素 D 類似物 (ED-71) 治療骨質疏鬆的人類臨床試驗刻正進行中 42。亦有採用維生素 D 類似物 MC 1288 治療退化性關節炎的研究計劃 43。

#### 維生素 D 與免疫

活性維生素 D<sub>3</sub> 有免疫抑制作用的特性，故曾被應用在器官移植與治療自體免疫疾病，並因此大量生產。目前的動物實驗模式為自體免疫腦脊髓炎、甲狀腺炎和腎炎，但是活性維生素 D<sub>3</sub> 在達到免疫抑制效果前即常併發嚴重高鈣血症。所以維生素 D 類似物的興起再度引起學者興趣研發，尤其是合併環孢素靈 (cyclosporine) 或其他免疫抑制劑的使用，可以得到更大的免疫抑制效果而無高

鈣血症。環孢素靈合併維生素 D 類似物 KH 1060 或 MC 1288 的動物異體移植研究 44,45，無論是在皮膚、心臟或腎臟的移植，皆證實有意義的延長移植物存活時間與減少環孢素靈劑量，甚至提供代替類固醇的另一選擇處方。

#### 結論

維生素 D 與其類似物有其潛力可以治療許多的失調或疾病，包含有皮膚、神經、骨骼、生殖與消化系統等等，值得醫界日後各方面的研究。而活性維生素 D3 因為容易併發高鈣血症，阻礙它臨床上的應用；新型維生素 D 類似物因低血鈣活性又保存有維生素 D 的治療效用，於是被廣泛研究臨床應用，目前在乾癬與副甲狀腺亢進症的治療上成效優異。在癌症、自體免疫疾病、器官移植後抗排斥與骨質疏鬆的治療應用，則多數仍在臨床前或臨床試驗中，相信透過充分了解疾病的分子機轉病學，將會讓維生素 D 類似物更發揮其疾病治療效果，或者即將又會有更新的類似物開發而有更強大的特殊專一性。

#### 參考文獻

- 1.Martin KJ, Gonzalez EA. Strategies to minimize bone disease in renal failure. *Am J kidney Dis* 2001; 38:1430-6.
- 2.Llach F, Forero FV. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: Pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 20-33.
- 3.Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 229-36.
- 4.Martinez I, Saracho R, Montenegro L, Llach F. A deficit of calcitriol may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 22-8.
- 5.Coen G, Mazzaferro S, Ballant P, et al. Renal bone disease in 76 patients with varying degree of predialysis chronic renal failure: A cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 813-9.
- 6.Martin KJ, Gonzalez EA. Vitamin D analogues for the management of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kindey Dis* 2001; 38: 34-40.
- 7.Brown AJ. Therapeutic uses of vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 3-19.
- 8.Horl WH. Secondary hyperparathyroidism: present and future therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 732-3.
- 9.Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 980-91.
- 10.Llach F, Massry SG, Singer FR, Kurokawa K, Kaye JH, Coburn JW. Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 339-45.
- 11.Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked



- suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1, 25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74: 2136-43.
12. Babina M, Krautheim M, Grutzkau A, Henz BM. Human leukemic mast cells (HMC-1) are responsive to 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: Selective promotion of ICAM-3 expression and constitutive presence of vitamin D<sub>3</sub> receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 1104-10.
13. Li XY, Boudjelal M, Xiao JH, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> increase nuclear vitamin D<sub>3</sub> receptors by blocking ubiquitin/proteasome-mediated degradation in human skin. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 1686-94.
14. Chen TC, Schwartz GG, Burnstein KL, Lokeshwar BL, Holick MF. The in vitro evaluation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 19-nor-1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> as therapeutic agents for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 901-8.
15. Biyoudi-Vouenze R, Cadranet J, Valeyre D, Milleron B, Hance AJ, Soler P. Expression of 1, 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> receptors on alveolar lymphocytes from patients with pulmonary granulomatous diseases. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1367-80.
16. Walters MR, Wicker DC, Riggle PC. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors identified in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1986; 18: 67-72
17. Veenstra TD, Prufer K, Koenigsberger C, Brimijoin SW, Grande JP, Kumar R. 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain Res* 1998; 804: 193-205.
18. Osmundsen BC, Huang HF, Anderson MB, Christakos S, Walters MR. Multiple sites of action of the vitamin D endocrine system: FSH stimulation of testis 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors. *J Steroid Biochem* 1989; 34: 339-43.
19. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47: 1434-42.
20. Slausky IB, Goodman WG. Adynamic renal osteodystrophy: Is there a problem. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1978-85.
21. Raggi P. Effects of excess calcium load on the cardiovascular system measured with electron beam tomography in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 332-5.
22. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
23. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, et al. Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-40.
24. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in

the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401

25. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 448-51.

26. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (Renagel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 51: 18-26.

27. Yang WC, Yang CS, Hou CC, Wu TH, Young EW, Hsu CH. An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in hemodialysis patients: ferric citrate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 265-70.

28. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 694-701.

29. Chertow GM, Burke SK, Dillon M, et al. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium  $\times$  phosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907-14.

30. Collins AJ, St Petter WL, Dalleska FW, et al. Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 334-41.

31. Steddon SJ, Schroeder NJ, Cunningham J. Vitamin D analogues: how do they differ and what is their clinical role? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1965-7.

32. Tsukamoto Y, Hanaoka M, Matsuo T, Saruta T, Nomura M, Takahashi Y. Effect of 22-oxalacitriol on bone histology of hemodialyzed patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 458-64.

33. Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, Takahashi F. Effects of 19-nor-1, 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>2</sub>, a new analogue of calcitriol, on secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *Am J Kidney Dis* 1998 (suppl 2); 32: S40-7.

34. Tan AU Jr, Levine BS, Mazess RB, et al. Effective suppression of parathyroid hormone by 1 alpha-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 317-23.

35. Tanaka Y, Wu AY, Ikekawa N, Iseki K, Kawai M, Kobayashi Y. Inhibition of HT-29 human colon cancer growth under the renal capsule of severe combined immunodeficient mice by an analogue of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, DD-003. *Cancer Res* 1994; 54: 5148-53.

36. Gulliford T, English J, Colston KW, Menday P, Moller S, Coombes RC. A phase I study of the vitamin D analogue EB 1089 in patients with advanced breast and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 6-13.

37. Colston KW, Chander SK, Mackay AG, Coombes RC. Effects of synthetic vitamin D analogues on breast cancer cell proliferation in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 693-702.
38. Bower M, Colston KW, Stein RC, et al. Topical calcipotriol treatment in advanced breast cancer. *Lancet* 1991; 337: 701-2.
39. Binderup L, Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC 903 (calcipotriol) on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 889-95.
40. Binderup L, Kragballe K. Origin of the use of calcipotriol in psoriasis treatment. *Rev Contemp Pharmacother* 1992; 3: 401-9.
41. Komine M, Watabe Y, Shimaoka, S, et al. The action of a novel vitamin D3 analogue, OCT, on immunomodulatory function of keratinocytes and lymphocytes. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 500-6.
42. Tanaka Y, Nakamura T, Nishida S, et al. Effects of a synthetic vitamin D analogue, ED-71, on bone dynamics and strength in cancellous and cortical bone in prednisolone-treated rats. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 325-36.
43. Larsson P, Mattsson L, Klareskog L, Johnson C. A vitamin D analogue (MC 1288) has immunomodulatory properties and suppresses collagen-induced arthritis (CIA) without causing hypercalcemia. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 277-83.
44. Lewin E, Olgnard K. The in vivo effect of a new, in vitro, extremely potent vitamin D3 analogue KH 1060 on the suppression of renal allograft rejection in the rat. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 150-4.
45. Johnsson C, Binderup L, Tufveson G. The effects of combined treatment with the novel vitamin D analogue MC 1288 and cyclosporine A on cardiac allograft survival. *Transplant Immunol* 1995; 3: 245-50.

## New Perspectives of Vitamin D Analogues

In Clinical Therapy

Shyang-Hwa Ferng

Department of Internal Medicine, Cathay General Hospital  
Taipei, Taiwan

The treatment of secondary hyperparathyroidism has changed significantly over the last 5 years, but no definite change in clinical field was noted, especially in Taiwan. Recent studies have concentrated on bone integrity and cardiac status as conditions

that require adequate management to improve patient care and outcomes in chronic dialysis population. Additionally, new developments in therapies for secondary hyperparathyroidism, including noncalcemic phosphate binders and vitamin D analogues, provided superior management for both the bone health and cardiovascular perspectives. Numerous analogues have been studied and developed. This review provides review of vitamin D analogues along with their specific therapeutic uses. The breadth and magnitude of activities of these vitamin D analogues suggest potential therapeutic applications for the treatment of several diseases and disorders, including hyperproliferative diseases, immune dysfunction, endocrine disorders, and metabolic bone diseases. Newly developed vitamin D analogues with lower calcemic activity have been shown to retain many therapeutic properties of calcitriol. Several analogues are currently being tested in preclinical and clinical trials for the treatment of various types of cancer, osteoporosis, autoimmune disease and transplant rejection. Understanding how vitamin D exert their selective actions may allow for the treatment of a wide range of clinical disorders in the near future. ( J Intern Med Taiwan 2002; 13:167-174 )